

BILDUNG VON RHODANINEN DURCH REAKTION VON ISOTHIOCYANATEN MIT THIOGLYKOLSÄURE UND IHRE STABILITÄT

V.KNOPPOVÁ^a und L.DROBNICA^b

^aInstitut für organische Chemie und

^bInstitut für Mikrobiologie und Biochemie,

Slowakische Technische Hochschule, 880 37 Bratislava

Eingegangen am 24. August 1973

Aryl-, Aralkyl- und Alkylisothiocyanate reagieren in Puffern in pH-Bereich von 3 bis 7,5 mit überschüssigem Thioglykolat quantitativ unter Bildung von 3-substituierten Rhodaninen. Bei $\text{pH} > 9,5$ entstehen als einziges Produkt die betreffenden N-substituierten Thiocarbamoylmercaptoacetate. Die Öffnungsgeschwindigkeit des Rhodaninringes unter Bildung von N-substituierten Thiocarbamoylmercaptoacetaten bis Isothiocyanaten ist eine lineare Funktion von $[\text{OH}^{(-)}]$. Die ermittelte Korrelation der Zersetzungsgeschwindigkeitskonstanten k ($\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}$) der 3-(*p*-substituierten Phenyl)rhodanine zu den Substituentenkonstanten σ_p mit der Richtungskonstanten $\rho = 1,85$ deutet darauf hin, daß die Art des Substituenten die Geschwindigkeit der nucleophilen Addition der OH^- -Ionen an die Carbonylgruppe der Rhodanine beeinflusst. Die Bildung der 3-substituierten Thiocarbamoylmercaptoacetate verläuft in saurem Medium nach einem anderen Mechanismus. Die Geschwindigkeitskonstanten k_{exp} der Cyclisierungsreaktion lassen sich mit den σ_p -Konstanten in Beziehung setzen. Die Richtungskonstante dieser Beziehung, $\rho = -0,61$, zeigt, daß mit steigender elektronendonatorischen Wirkung des kerngebundenen Substituenten die Bereitwilligkeit zur Ausbildung des Rhodaninringes proportional zunimmt.

Die bisherigen Kenntnisse über die chemische Reaktivität der Isothiocyanate beziehen sich vornehmlich auf ihre Reaktionen mit nucleophilen Reagenzien. Die Ergebnisse des quantitativen Studiums der Reaktionen der Isothiocyanate mit OH^- - und SH^- -Ionen, Aminien, Aminosäuren und verschiedenen Thioverbindungen gestatteten einige Fragen hinsichtlich der Beziehung zwischen Struktur und chemischer Reaktivität der Isothiocyanate zu beantworten und andererseits auch die Nucleophilie dieser Reagenzien zu bewerten¹⁻⁴. In diesem Zusammenhang wurden auch einige physikalisch-chemische Eigenschaften der Reaktionsprodukte der Isothiocyanate mit nucleophilen Reagenzien untersucht, zu welchen auch 3-substituierte und 3,5-disubstituierte 2-Thiohydantoine und 3-substituierte Rhodanine⁵⁻⁷ gehören. Diese Verbindungen entstehen durch Reaktion von Isothiocyanaten mit Glycin und weiteren Aminosäuren bzw. mit Thioglykolat. Die letztgenannte Reaktion wird zweckdienlich zur quantitativen Bestimmung synthetischer und besonders natürlicher Isothiocyanate angewandt⁸. Bereits die Ergebnisse der zitierten Arbeit⁸ wiesen auf

die Besonderheit der Reaktion der Isothiocyanate mit Thioglykolat hin, indem nämlich unter den untersuchten Bedingungen als Reaktionsprodukt bloß das betreffende 3-substituierte Rhodanin nachweisbar war. Auf Grund der theoretischen Vorstellungen geht der Bildung des cyclischen Produktes die Addition des Thioglykolats an die elektrophile NCS-Gruppe unter Bildung der der betreffenden N-substituierten Thiocarbamoylmercaptoessigsäure voraus.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die eingehendere Untersuchung der Reaktion der Isothiocyanate mit Thioglykolat und in diesem Zusammenhang auch die Untersuchung der Reaktivität der 3-substituierten Rhodanine gegenüber OH-Ionen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Methoden und Stoffe

Die 3-substituierten Rhodanine wurden nach Zit.⁵ bereitet. Vor Anwendung für die kinetischen Messungen wurden sie aus Äthanol umkristallisiert. Die kinetischen Messungen wurden mit einem registrierenden Spektrophotometer Specord UV VIS der Fa. Zeiss bewerkstelligt.

Die Zerfallsgeschwindigkeit der Rhodanine in Abhängigkeit vom pH wurde im Fall des 3-Phenylrhodanins im Medium von 0,1 molarem Mc Ilvain-Puffer im pH-Bereich 5–8 untersucht. Die Puffer wurden mit der angesäuerten methanolischen Lösung des Rhodanins (0,1% Eisessig) in solcher Menge versetzt, daß die Anfangskonzentration des Rhodanins im Gemisch 50 μM und des Methanols 5 Vol.-% betrug. Die Zersetzungskinetik wurde im UV-Gebiet spektrometrisch verfolgt auf Grund der Abnahme der Rhodaninkonzentration bei der Wellenlänge λ 296 nm (Gebiet 2, abs. Maxima der Rhodanine); $\log \varepsilon$ für die einzelnen Rhodanine sind in Arbeit⁵ aufgeführt. Die gegen $[\text{OH}^-]$ aufgetragenen gefundenen Werte der Geschwindigkeitskonstanten k_{exp} (min^{-1}) bei $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ zeigten eine lineare Abhängigkeit. Die Zersetzungsgeschwindigkeit der 3-substituierten Rhodanine wurde einheitlich in 0,1 molarem Mc Ilvain-Puffer von pH 8,4 verfolgt. Durch Auftragen der Werte des Logarithmus der Extinktionsänderung ($\log \Delta E$) in Abhängigkeit von der Zeit erhielten wir lineare Abhängigkeiten, deren Richtungskonstanten zur Berechnung sowohl von k_{exp} (min^{-1}) als auch der effektiven Geschwindigkeitskonstanten k ($\text{mol}^{-1} \text{min}^{-1}$) dienen.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

In Tabelle I sind die Werte der Zerfallsgeschwindigkeitskonstanten k ($\text{mol}^{-1} \text{min}^{-1}$) der von den betreffenden Aryl-, Aralkyl- und Alkylisothiocyanaten abgeleiteten 3-substituierten Rhodanine verzeichnet. Die Zerfallsendprodukte sind im Falle der 3-arylsubstituierten Rhodanine in 0,1 molarem Mc Ilvain-Puffer von pH 8,4 Arylisothiocyanate und Thioglykolat, zum Unterschied von den 3-aralkyl- und 3-alkylsubstituierten Rhodaninen, bei denen bloß Ringöffnung unter Bildung N-substituierter Thiocarbamoylmercaptoessigsäure eintritt (Abb. 1). Die Ringöffnung erfolgt aber in beiden Fällen wahrscheinlich nach dem gleichen Mechanismus. Zur Ringöffnung kommt es als Folge der nucleophilen Addition der OH-Ione an das Carbonyl-C-Atom des Rhodanrings. Ein Beweis dafür ist die gefundene lineare

Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten k_{exp} von $[OH^-]$ sowie die festgestellte Korrelierbarkeit der Logarithmen der Zerfallsgeschwindigkeitskonstanten k ($\text{mol}^{-1} \text{min}^{-1}$) der 3-(*p*-substituierten Phenyl)rhodanine zu den Hammettschen σ_p -Konstanten mit positiver Richtungskonstante ρ (Abb. 2).

Die Tatsache, daß es bei der Verfolgung der Zersetzungskinetik der 3-Arylrhodanide bis zur Bildung von Isothiocyanaten und Thioglykolat kam und analog auch bei den 3-Alkyl- und 3-Aralkylrhodaniden in alkalischem Medium ($\text{pH} > 9,5$), indiziert, daß durch Ringöffnung N-substituierte Thiocarbamoylmercaptoessigsäure mit einer negativen Ladung an der NCS-Gruppe entsteht (Schema 1), was auch aus den UV-Spektren (Abb. 1) von 3-Phenyl- und 3-Benzylrhodanin und deren Zersetzungsprodukten zu ersehen ist.

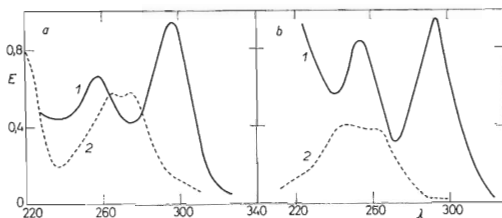


ABB. 1

UV-Spektren von 3-Phenylrhodanin (a) und 3-Benzylrhodanin (b) und deren Zerfallsprodukte in 0,1 molarem Mc Ilvain-Puffer bei $\text{pH} 8,4$; $t = 25 \pm 0,1^\circ\text{C}$

Gemessen 1 sofort nach Zusatz des Rhodanins zum Puffer, 2 nach Beendigung der Zersetzungsreaktion (Produkt a 2 Phenylisothiocyanat, b 2 N-Benzylthiocarbamoylmercaptoessigsäure).

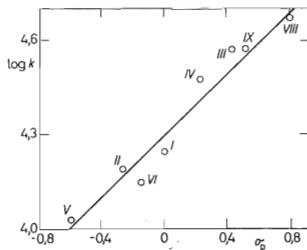


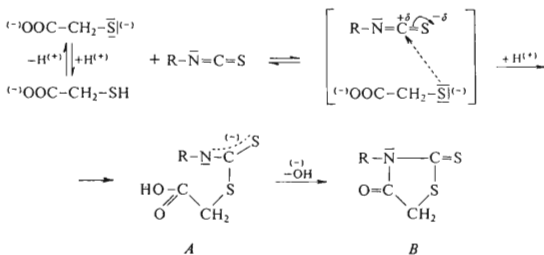
ABB. 2

Werte des $\log k$ ($\text{mol}^{-1} \text{min}^{-1}$) für den Zerfall der 3-(*p*-substituierten Phenyl)rhodanine in Korrelation zu den Hammettschen σ_p -Konstanten

Richtungskonstante $\rho = 1,85$; $r = 0,97$.

Diese Struktur setzen wir auch bei der eigentlichen nucleophilen Addition von Thioglykolsäure an Isothiocyanate voraus. Darüber, ob sich diese Form durch Aufnahme eines Protons am Stickstoff, d.i. unter Bildung von $R-NH-CS-S-CH_2COO^-$ stabilisiert, oder in Isothiocyanat zerfällt, entscheidet neben den Reaktionsbedingungen insbesondere die Natur des Substituenten (Aryl bzw. Aralkyl oder Alkyl), der sich an der Elektronenverdichtung am Stickstoff verschieden beteiligt, was sich in den unterschiedlichen Zerfallsprodukten äußert. Es entsteht entweder N-substituierte Thiocarbamoylmercaptoessigsäure, oder der Zerfall schreitet bis zum betreffenden Isothiocyanat fort. Darauf deuten auch die unterschiedlichen Ionisationskonstanten von S-Propyl-N-phenyldithiocarbamat (pK_a 9,11) und S-Propyl-N-benzylidithiocarbamat (pK_a 11,88; Zit.¹¹) hin.

Die Existenz der N-substituierten Thiocarbamoylmercaptoessigsäure in ionisierter Form ermöglicht auch die Bildung der Rhodanine als Reaktionsprodukt von Isothiocyanaten mit überschüssigem Thioglykolat (in der $R-S^{(-)}$ -Form) in gepufferten Reaktionsgemischen (pH 6,5–7,5), die beim quantitativen Studium dieser Reaktionen angewendet werden⁸, zu begründen. Wie in Schema 1 bei der Reaktion der Isothiocyanate mit Thioglykolat verzeichnet ist, kommt es als Folge des nucleophilen Angriffs der $R-S^{(-)}$ -Form auf den Kohlenstoff der NCS-Gruppe zur Bildung der N-substituierten Struktur *A*, die durch intramolekulare Wechselwirkung zum stabileren 3-substituierten Rhodanin (*B*) cyclisiert. Dies ist der Grund, warum bei der angewand-



- I, R = C₆H₅
 II, R = 4-CH₃O-C₆H₄
 III, R = 4-CH₃CO-C₆H₄
 IV, R = 4-Br-C₆H₄
 V, R = 4-(CH₃)₂N-C₆H₄
 VI, R = 4-CH₃-C₆H₄
 VII, R = C₆H₅CH₂

- VIII, R = 4-NO₂-C₆H₄
 IX, R = 4-C₂H₅OOC-C₆H₄
 X, R = 4-C₂H₅O-C₆H₄
 XI, R = 4-Br-C₆H₄CH₂
 XII, R = n-C₄H₉
 XIII, R = 3-NO₂-C₆H₄
 XIV, R = 3-CH₃CONH-C₆H₄

SCHEMA 1

ten Untersuchungsmethode der Reaktion (bei pH 7,4) der Nachweis für die Bildung des Zwischenproduktes *A* nicht möglich war. Ähnlich verläuft auch in saurem Medium bei pH 3 die Addition des Thioglykolats an die Isothiocyanate unter „augenblicklich“ nachfolgender Cyclisierung zum betreffenden Rhodanin (Abb. 3). Daraus folgt, daß die Form *A*, vor der Aufnahme eines Protons am Stickstoffatom, bevorzugt durch Ringschluß stabilisiert wird. Dies gilt auch für die Reaktion mit Thioglykolsäure-äthylester. Im Falle der Addition der analogen β -Mercaptopropionsäure unter gleichen Reaktionsbedingungen (pH 7,4), wobei durch Cyclisierung ein Sechsring entstehen sollte, kommt es zur Stabilisierung des ionisierten Additionsproduktes

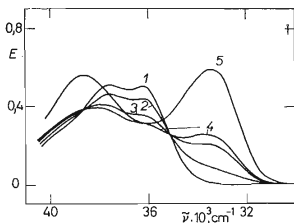


ABB. 3

Verlauf der Reaktion von Phenylisothiocyanat mit Thioglykolsäure in 0,1 molarem Mc Ilvain-Puffer bei pH 3

Anfangskonzentration der Thioglykolsäure 5 mM und des Phenylisothiocyanats 50 μ M; $t = 25 \pm 0,1^\circ\text{C}$. UV-Spektrum des Reaktionsgemisches bestimmt nach 0 min (1), 60 min (2), 120 min (3), 390 min (4), 24 h (5). Die in den gleichen Zeitabschnitten aus dem Reaktionsgemisch entnommenen und mit Hexan extrahierten Proben wiesen nicht die Anwesenheit von N-Phenylthiocarbamoylmercaptoessigsäure auf.

ABB. 4

Werte des $\log k_{\text{exp}}$ für die Cyclisierung der N-substituierten Thiocarbamoylmercaptoessigsäuren in Korrelation zu den Hammettschen σ_p -Konstanten

Richtungskonstante $\rho = -0,61$; $r = -0,93$.

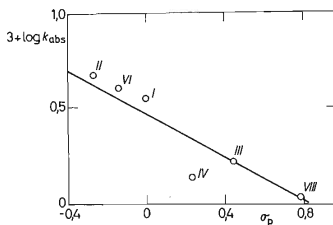


TABELLE I

Zerfallsgeschwindigkeitskonstanten der 3-substituierten Rhodanine in 0,1 molarem Mc Ilvain-Puffer von pH 8,4

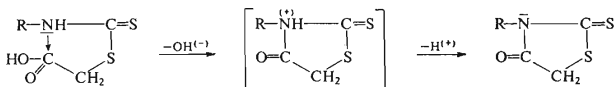
Anfangskonzentration der Rhodanine 3–5 · 10⁻⁵M, *t* = 25 ± 0,1°C.

Substanz	$k_{\text{exp}} \cdot 10^{-3}$ (min ⁻¹)	$k \cdot 10^3$ (mol ⁻¹ min ⁻¹)	$t_{1/2}$ (min)	$\sigma\rho$
I	43,29	17,31	16,0	0
II	38,60	15,41	17,9	-0,260 ^a
III	93,27	37,30	7,4	0,502 ^a
IV	73,92	29,56	9,4	0,230 ^a
V	26,94	10,77	25,7	-0,600 ^b
VI	33,94	13,99	20,4	-0,140 ^a
VII	26,25	10,50	26,4	—
VIII	117,45	46,98	5,9	0,800 ^a
IX	93,27	37,50	7,4	0,522 ^b
X	29,01	11,60	23,9	-0,250 ^b
XI	32,93	13,17	21,0	—
XII	10,36	4,14	66,7	—
XIII	102,48	40,99	6,8	—
XIV	36,15	14,00	19,2	—

^a Literaturwerte⁹; ^b Literaturwerte¹⁰.

durch Aufnahme eines Protons am Stickstoffatom. Eine analoge Stabilisierung erfolgt auch bei der Addition von aliphatischen Thiolen¹².

In alkalischem Medium (pH 9,8) reagieren mit überschüssigem Thioglykolat (resultierende Konzentration 1 mM) die zugesetzten Aryl-, Aralkyl- und Alkylisothiocyante (resultierende Konzentration 50 μM) einheitlich quantitativ unter Bildung der betreffenden X-substituierten Thiocarbamoylmercaptoessigsäure, die das einzige nachweisbare Produkt ist. Nach beendeter Additionsreaktion erfolgt durch Ansäuern des Reaktionsgemisches mit 0,4 molarem Zitratpuffer (resultierendes pH 2,91) Cyclisierung dieses Produktes zum entsprechenden Rhodanin-. Die Cyclisierungsreaktion läßt sich wieder spektrophotometrisch messen. Die so bestimmten Geschwindigkeitskonstanten k_{exp} für die verschiedenen Isocyante sind in Tabelle II aufgeführt. Die Daten zeigen relativ kleine Cyclisierungsgeschwindigkeiten, wenn die



SCHEMA 2

TABELLE II

Cyclisierungsgeschwindigkeitskonstanten der N-substituierten Thiocarbamoylmercaptoessigsäuren in 0,4 molarem Zitratpuffer (pH 2,91); $t = 25 \pm 0,1^\circ\text{C}$

Substanz	$k_{\text{exp}} \cdot 10^{-3}$ min^{-1}	$t_{1/2}$ min
I	3,50	198,0
II	4,61	150,3
III	1,61	430,4
IV	1,38	502,2
V	1,05	660,0
VI	3,98	174,1
VII	4,83	143,4

Cyclisierung an einer nichtionisierten N-substituierten Thiocarbamoylmercaptoessigsäure verläuft. Dies betrifft sowohl die $\text{NH}-\text{C}=\text{S}$ -Gruppierung als auch die COOH -Gruppe, wie dies in Schema 2 verzeichnet ist. Durch Auftragen der Werte von $\log k_{\text{exp}}$ gegen die Hammettschen σ_p -Werte wurde eine lineare Abhängigkeit erhalten mit negativem Wert der Richtungskonstanten σ ; $\sigma = -0,61$, $r = -0,93$ (Abb. 4). Daraus kann man schließen, daß die Bereitwilligkeit zur Cyclisierung, in Abhängigkeit von der Natur des Substituenten am aromatischen Kern, mit steigendem elektronendonatorischem Charakter dieses Substituenten zunimmt.

LITERATUR

1. Drobica L., Augustín J.: diese Zeitschrift 30, 99 (1965).
2. Drobica L., Augustín J.: diese Zeitschrift 30, 1618 (1965).
3. Knoppová V., Uher M.: diese Zeitschrift 38, 3852 (1973).
4. Drobica L., Knoppová V., Komanová E.: Chem. zvesti 26, 538 (1972).
5. Knoppová V., Antoř K., Drobica L., Kristián P.: Chem. zvesti 26, 527 (1972).
6. Knoppová V., Drobica L.: Chem. zvesti 26, 533 (1972).
7. Knoppová V., Kováč J., Bašnák I.: diese Zeitschrift 39, 773 (1974).
8. Drobica L., Knoppová V.: Chem. zvesti 27, 799 (1973).
9. Exner O.: diese Zeitschrift 31, 65 (1966).
10. Staab H. A.: *Einführung in die Theoretische Organische Chemie*. Verlag Chemie, Weinheim 1959.
11. Drobica L., Gemeiner P.: Eur. J. of Biochem., im Druck.
12. Drobica L., Gemeiner P.: Eur. J. of Biochem., im Druck.

Übersetzt von M. Wichsová.